

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

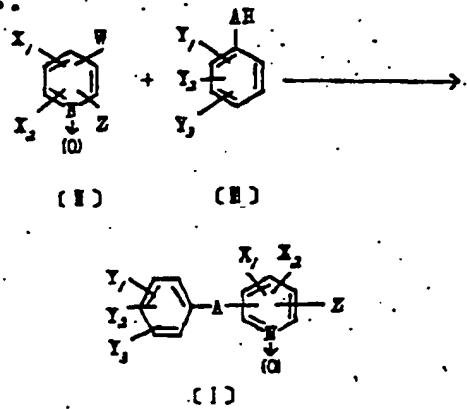
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

固体として有用なビリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンノビリジン誘導体またはそのヨーオキサイドにフェノール化合物またはチオフェノール化合物を反応させてフェノキシビリジン誘導体またはチオフェニルビリジン誘導体あるいはそれらのヨーオキサイドを得る点にあり、下記の一般式によつて示される。



〔式中、 X_1 および X_2 はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは

芳環を表わし、 Z はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、 Y は加水分解により CH_3COOH (但し Y は水素またはアルキル基を表わす。) になる基を表わし、 A は酸素または硫黄を表わし、 Y_1 、 Y_2 および Y_3 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシルメチル基または α -アルキルカルボキシルメチル基となる基を有しており、かつハロゲン(例えば、臭素、塩素など)で置換されているかまたは2位もしくは4位にニトロ基を有するビリジン誘導体またはそのヨーオキサイド〔I〕にフェニル化合物〔II〕、すなわちフェノール類またはチオフェノール類を反応させてフェノキシビリジン誘導体もしくはチオフェニルビリジン誘導体ま

たはそれらのヨーオキサイド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ビリジン誘導体またはそのヨーオキサイド〔I〕は加水分解によりカルボキシルメチル基または α -アルキルカルボキシルメチル基となる基(例えば、それぞれのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エステルなど)を有しており、かつ同一または相異なる1～3個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど)で置換されていてもよいし、さらにはそのビリジン環はベンゼン環のような芳香環またはシクロヘキシル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェニル化合物〔II〕はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシなど)、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブ

チルオキシなど)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノなど)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素など)から選ばれる同一または相異なる1～3個の置換基を有していてもよい。またそのベンゼン環に結合していてもよい芳香環としてはベンゼン環が脂環として例えばレクロベンチル環またはシクロヘキシル環がそれぞれ示される。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にビリジン誘導体またはそのヨーオキサイド〔I〕にフェニル化合物〔II〕を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、ピリジン、シメチルカルボアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メクノール、エタノールなど)中、室温ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類が反

必要に応じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することが可能である。

応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物の場合には反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたピリジン誘導体およびそのヨーオキサイド〔1〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を経て行われればよく、水またはその他の含水溶媒中、酸（例えば、塗酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてヨーオキサイドを使用しながら、ヨーオキサイドを目的化合物としない場合には各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのヨーオキサイドはさらに分離、精製または製剤化の

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのヨーオキサイド〔1〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実施例を示す。

実施例1

エチルヨー（6-クロロ-3-ピリジル）プロピオキート 10.2g、エタノール 100ml、炭酸カリウム粉末 20.0g、および酸化第二銅 2.3g をピリジン 100ml に加え、油浴中 55°C で 1.5 時

間反応させる。冷却後、ハイフロースーパーセル/脱色炭を用いて沪過し、残渣をベンゼンで洗浄。洗液と沪液を合する。滤液を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、10% 水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し滤紙を留去する。残渣 1.1g はシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン/ベンゼン (1:1) ~ ベンゼン溶出部より油状のエチルヨー（6-エノキシ-3-ピリジル）プロピオキート 2.6g を得る。

本品を 20% 水酸化カリウム水溶液 23ml とエタノール 23ml の混液に溶解し室温で 3 時間かきませた後滤液を留去する。残渣に水を加えて溶解した後炭酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗浄する。脱色炭で処理後塩酸エチルとエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後滤液を留去すると、2-（6-エノキシ-3-ピリジル）プロピオン酸 6.9g を得る。ヘキサン/エーテルより再結晶すると mp 2~7.3°C を示す。

実施例2

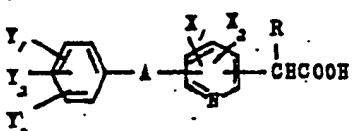
エタノール 100ml および無水ジメチルホルムアミド 100ml の混液に氷冷下 5~30 分水素化ナトリウム 0.61g を加えかきませる。水素化ナトリウムが溶解後エチルヨー（6-ニトロ-3-ピリジル）プロピオキートヨーオキサイド 2.6g を加え 2.0~2.5°C で 1 時間かきませ。次いで滤液を留去する。残渣に氷水を加えた後粗析し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後滤液を留去し残渣 2.2g をメタノールに溶解し、ラニニツケルノムに 2.25 時間接触還元した後触媒を留去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチルヨー（6-エノキシ-3-ピリジル）プロピオキート 2.6g を得る。

本品を 20% 水酸化カリウム水溶液 5ml およびエタノール 5ml の混液に溶解し、室温で 3 時間かきませた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗浄する。脱色炭処理後塩酸エチルとし析出する結晶

を沪取する。エーテルより再結晶し甲 / 65~
146°C のヨー-(キーフエノキシ-3-ビリウル
)プロピオン酸を得る。

実施例 3-29

実施例 1 と同様に反応処理し下記の化合物を得る。



(以下余白)

実施例 番号	X ₁	X ₂	X ₃	-A-	X ₁	X ₂	X ₃	-CH(COOR)-	R -COOR
4	H	H	H	2-0	H	H	H	2-0	H
6	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	H
5	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 119~120d
6	H	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 98~99d
7	3-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	H
8	3-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	H
9	2-0	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 102~102.5d
10	3-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 26.5d
11	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 110~111
12	H	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 94~95
13	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 116~117
14	H	H	H	4-0	H	H	H	2-0	Me 132~134
15	6-CO	H	H	4-0	H	H	H	2-0	Me 140~141d
16	6-CO	H	H	2-S	H	H	H	2-S	Me 45~47
17	4-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 129~130d
18	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 101~102d
19	H	H	H	4-B	H	H	H	2-B	Me 114.5~115
20	6-CO	H	H	4-0	H	H	H	2-0	Me 93~99
21	H	H	H	2-S	H	H	H	2-S	Me 140~141d
22	6-CO	H	H	6-0	H	H	H	2-0	Me 115
23	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Et 73~73
24	6-CO	H	H	6-0	H	H	H	2-0	H 116~117
25	3-CO	H	H	4-0	H	H	H	2-0	Me 104~107
26	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 103~104d
27	6-CO	H	H	6-0	H	H	H	2-0	Et Al 236
28	6-COOH	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 156~156d
29	3-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 153.5~157
30	6-CO	H	H	4-B	H	H	H	2-B	Me 150
31	6-COOH	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 160~161(略過)
32	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 157.7~157.9
33	6-CO	H	H	2-0	H	H	H	2-0	Me 133.5~133.5
34	6-CO	H	H	6-0	H	H	H	2-0	Me 144.5
35	6-CO	H	H	6-0	H	H	H	2-0	Me 140.5

実験 番	Y ₁	Y ₂	Y ₃	-A-	X ₁	X ₂	000H	H	7(°C)
3.6	4-NO ₂	H	H	2-0	H	H	4	H	11.3~11.64
3.7	4-NO ₂	H	H	2-0	H	H	4	H	13.2~13.50
3.8	4-NO ₂	H	H	2-0	H	H	4	H	14.2~14.50
3.9	H'	H	H	2-0	H	H	4	H	13.6~13.70
4.0	H'	H	H	2-0	H	H	4	H	20.6~20.80
4.1	4-NO ₂	H	H	6-0	H	H	3	H	11.9~12.20
4.2	2-4-ベンジ	H	H	2-0	H	H	4	H	13.2~13.70
4.3	4-NO ₂	H	H	6-0	H	H	3	H	12.0~12.7
4.4	H	H	H	5-0	H	H	3	H	13.3~13.55
4.5	H	H	H	6-0	2-16	H	3	H	13.3~13.6
4.6	H	H	H	6-0	2-16	H	3	H	9.2~9.3
4.7	2-16	3-16	H	6-0	H	H	3	H	11.3~11.6
4.8	2-CF ₃	H	H	6-0	H	H	3	H	9.6~9.7
4.9	2-16	H	H	6-0	H	H	3	H	6.3~6.7
5.0	3-16	H	H	6-0	H	H	3	H	8.7~8.8
5.1	3-16	3-16	H	6-0	H	H	3	H	12.0~12.2
5.2	3-16	4-16	H	6-0	H	H	3	H	9.0~9.1
5.3	4-NO ₂ -2NO ₂	H	H	6-0	H	H	3	H	7.2~7.8
5.4	3-16	3-16	H	2-0	H	H	4	H	8.6~8.70
5.5	3-16	3-16	H	6-0	H	H	3	H	12.0~12.2
5.6	H	H	H	6-0	2-16	H	3	H	10.2~10.8
5.7	2-16	3-16	H	6-0	H	H	3	H	9.50
5.8	2-16	4-16	H	6-0	H	H	3	H	9.70
5.9	2-16	2-16	H	6-0	H	H	3	H	20.20
6.0	3-16	4-16	H	2-0	H	H	4	H	12.3~12.6
6.1	3-16	3-16	H	3-0	H	H	3	H	10.3~10.6
6.2	2-16	3-16	3-16	6-0	H	H	3	H	12.2~12.7
6.3	2-16	4-16	3-16	6-0	H	H	3	H	11.3~11.4
6.4	3-16	4-16	3-16	4-0	H	H	3	H	15.3~15.6
6.5	2-16	4-16	6-0	4-0	H	H	3	H	13.3~13.6
6.6	3-16-(CH ₂) ₄ -	H	H	6-0	H	H	3	H	6.67
6.7	2-16	3-16	3-16	2-0	H	H	4	H	12.6~12.64
6.8	3-16	4-16	3-16	2-0	H	H	4	H	12.6~12.70

実験番 号	Y_1	Y_2	Y_3	$-A$	X_1	X_2	$-CH_3OH$	R	$\Phi(\%)$
6.9	$2,3-(CH_2)_7$	H	H	4-0	H	H		Hg	6.6~6.8
7.0	3,4-ベンジル	H	H	4-0	H	H		Hg	12.5~12.5
7.1	2,3-ベンジル	H	H	4-0	H	H		Hg	13.1~13.2
7.2	H	H	H	6-0	$^{+}CH_3$	$^{+}CH_3$		Hg	44.9~45.5
7.3	H	H	H	2-0	$^{+}CH_3$	$^{+}CH_3$		Hg	2.6~2.7
7.4	H	H	H	4-0	$^{+}CH_3$	$^{+}CH_3$		Hg	12.3~12.3
7.5	H	H	H	4-0	$^{+}(CH_3)_2$	$^{+}(CH_3)_2$		Hg	13.1~13.2
7.6	$2,3-(CH_2)_7$	H	H	4-0	H	H		Hg	12.5~12.5
7.7	3-Me, H	H	H	4-0	H	H		Hg	41.3~40.5
7.8	H	H	H	4-0	$^{+}CH_3$	$^{+}CH_3$		Hg	28.2~28.2
7.9	H	H	H	4-0	H	H		H	51.5~51.5

THE JOURNAL OF THE AMERICAN RAILROAD

上記文中で用いられる略号は下記の意味を表わす。

自序

なお、 T_1 、 T_2 および T_3 の例えば α -C1とはベンゼン環の α 位をクロル基が置換していることを表わし、同様に α および β 環ではピリクン環上の置換基を表わす。-A-側においては例えば β -Oはピリクン環の β 位がエーテル結合していることを表わす。

実施例50-52

接触還元の工程を除いてはすべて実施例2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

2-(6-フエノキシ-3-ピリクル)プロピオン酸ヨーオキサイド、 $\eta/1.71 \sim 1.72^\circ\text{C}$ 。

2-(2-フエノキシ-3-ピリクル)プロピオン酸ヨーオキサイド、 $\eta/1.00 \sim 1.01^\circ\text{C}$ (分解)。

2-(6-(α -クロルフエノキシ)-3-ピリクル)プロピオン酸ヨーオキサイド、 $\eta/1.86 \sim 1.87^\circ\text{C}$ 。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光



手続補正書

〔意見書に代えて〕

昭和58年2月11日



特許庁長官 練

1 事件の表示 昭和58年特許願第125453号

2 発明の名称

ピリクン誘導体の製法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (191) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4 代理人

住所 大阪市都島区鶴洲上2丁目4番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703)岩崎光

5 伝達理由通知の日付 昭和58年2月11日(受取日)



特開昭50-77375(5)

6 前記以外の発明者

キンクダレ 仁介
大阪府岸和田市東ケ丘町508の55
ビロセカツ
広瀬 雄己

5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6 補正の内容

(1)明細書第14頁末行の次に下記の文を挿入する。

「注:上記表中のカルシウム塩は実施例2のものが水和物、実施例21が水和物、実施例30および31が水和物、実施例59、66、69、73および75が水和物、実施例ノ8、15、29、33、57および58が水和物であり、実施例32および33のものが水和物である。」

以上

昭 55 6.14 交付

特許法第17条の2による補正の掲載
昭和 48年特許第 128453 号(特開昭
50-77375号 昭和50年6月24日
発行公開特許公報 50-774 号掲載)につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

Int.CI ¹	識別 記号	序内整理番号
007D213/62		7138 4c
213/89		7138 4c
215/20		7306 4c
215/36		7306 4c
II A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

△補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳
細な説明」の部。

△補正の内容

- (1)特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2)明細書も又2行目の「ベンゼン環が脂環とし
て例えば」を「ベンゼン環が、また脂環としては
例えば」に訂正する。
- (3)同書15頁下から3行目と2行目の間に下記
の文を挿入する。

「実施例3-89

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。

2-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-3
-ピリジル]プロピオン酸、 $\text{mp } 162\text{--}169^\circ\text{C}$
ユ-[6-(4-アセチルオキシフェニル)-3
-3-ピリジル]プロピオン酸、 $161\text{--}163$
 $^\circ\text{C}$
2-[6-(4-イソプロピルフェニル)-3
-3-ピリジル]プロピオン酸、 $89\text{--}91^\circ\text{C}$

手 続 情 正

†意見書に代えて†

昭和55年3月12日

特許庁長官 聞

1.事件の表示 昭和48年特許第 128453 号

2.発明の名称

ビリジン誘導体の製法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (ノクヨ) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4.代理人

住所 大阪市福島区荒端5丁目12番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話 06-458-5861)

氏名 弁理士(67031)岩崎光

士拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発送日)

ハガキ

2-[6-(4-ブロピルフェニル)-3-

ピリジル]プロピオン酸、 $\text{mp } 15\text{--}25^\circ\text{C}$

ユ-[6-(4-イ-ブチルフェニル)-3-

-ピリジル]プロピオン酸、 $\text{mp } 112\text{--}113^\circ\text{C}$

ユ-[6-(4-イ-ブチルフェニル)-3-

-ピリジル]プロピオン酸、 $\text{mp } 62\text{--}71^\circ\text{C}$

ユ-[6-(3-イソブチルフェニル)-3-

-ピリジル]プロピオン酸カルシウム、 114--

119°C (分解)

以 上

(別紙)

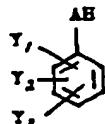
ユ特許請求の範囲

一般式



〔式中、 X_1 および X_2 はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する環状もしくは芳香環を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解により CH_3COOH (但しZは水素またはアルキル基を表わす。) になる基を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキシド化

一般式

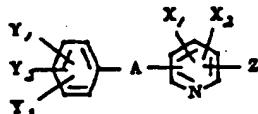


〔式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Y1, Y2, およびY3はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

シ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して環状または芳香環を形成してもよい。〕

で示される化合物を反応させて

一般式



〔式中、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、AおよびZは前記と同様を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキシドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするビリラン誘導体の製法。

(以上)